

· 论著 ·

微波消融治疗低危甲状腺微小乳头状癌的临床疗效和病理改变

陆晨雅¹ 褚晓秋¹ 陈国芳¹ 李兴佳¹ 相萍萍¹ 许洋¹ 王雅琳¹ 李杰² 王建华³
李瑞平⁴ 徐书杭¹ 刘超¹

¹南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科 210028; ²南京中医药大学附属中西医结合医院超声科 210028; ³南京中医药大学附属中西医结合医院普外科 210028;

⁴南京中医药大学附属中西医结合医院病理科 210028

通信作者:徐书杭, Email: shuhangxu@163.com; 刘超, Email: liuchao@nfm.cn.com

【摘要】 目的 评估超声引导下微波消融(MWA)治疗低危甲状腺微小乳头状癌(PTMC)的疗效与安全性,以及消融术后组织的病理学改变。**方法** 采用 MWA 治疗 56 例孤立性低危 PTMC。消融时在超声引导下采取扩大消融。术后 1 d 和 1、3、6、12 个月进行超声随访,消融后前 6 个月同时监测甲状腺功能,术后 3 或 6 个月再次穿刺活检评估肿瘤残留,并记录并发症的情况。**结果** 本研究回顾性纳入 56 例 PTMC 消融患者,中位随访时间为 6(3,12)个月,术后 1 年结节体积从 0.05(0.04, 0.12)cm³ 降至 0.04(0.00, 0.06)cm³ ($P < 0.05$),中位体积缩小率为 64.99(-14.57, 100)%,共有 7 例(12.50%)患者消融灶完全消失。PTMC 经过 MWA 后,最常见的病理改变是纤维组织增生和慢性炎性反应(21/25, 84.00%),其次是梗死。1 例患者因术后 1 年时怀疑淋巴结转移接受外科手术,术后病理证实同侧甲状腺腺叶内存在 1 个意外发现的 PTMC,但未发现淋巴结转移。所有患者并未发现远处转移。术后出现促甲状腺激素一过性降低($P < 0.01$),但远期与术前无明显差异。1 例患者发生甲状腺功能减退症,1 例患者发生短暂性声音嘶哑。**结论** 超声引导下 MWA 治疗低危 PTMC 的疗效良好,安全性较高。纤维组织增生和慢性炎性反应是消融术后最常见的病理改变。

【关键词】 甲状腺微小乳头状癌;微波消融;热消融;病理改变

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210105-01009

Clinical effects of microwave ablation in the treatment of low risk papillary thyroid microcarcinomas and related pathological changes

Lu Chenya¹, Chu Xiaoqiu¹, Chen Guofang¹, Li Xingjia¹, Xiang Pingping¹, Xu Yang¹, Wang Yalin¹, Li Jie², Wang Jianhua³, Li Ruiping⁴, Xu Shuhang¹, Liu Chao¹.

¹Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; ²Department of Ultrasonography, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; ³Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; ⁴Department of Pathology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Xu Shuhang, Email: shuhangxu@163.com; Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 Objective To evaluate the feasibility and efficacy of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation (MWA) for the treatment of low-risk papillary thyroid microcarcinoma (PTMC), and observe the histopathological changes after MWA. **Methods** MWA was performed under ultrasound-guidance for 56 unifocal low risk PTMC. The target ablation zone exceeded the tumor edge judged by contrast-enhanced ultrasound. Ultrasound evaluation were followed at 1 day, 1, 3, 6 and 12 months after treatment and thyroid function evaluation conducted at the first 6 months. Repeated fine needle aspiration cytology or core needle biopsy pathology was performed at 3 or 6 months after MWA to evaluate residual tumors. Adverse event associated with MWA was recorded. **Results** A total of 56 patients with PTMC treated by MWA were

retrospectively enrolled. The follow-up duration after MWA was 6 (3, 12) months. Tumor volume decreased significantly from 0.05 (0.04, 0.12) cm^3 to 0.04 (0.00, 0.06) cm^3 at 12 months after MWA ($P < 0.05$), with a median volume reduction ratio of 64.99 (-14.57, 100)% and 7 cases (12.50%) got complete remission. The most common pathological characteristics were fibroblastic proliferation and chronic inflammation (21/25, 84.00%), followed by infarction. One patient was confirmed with recurrence because of being suspected of cervical lymph node metastasis at 12 months follow-up and underwent a total thyroidectomy. An accidental PTMC was diagnosed by pathology at the ipsilateral thyroid lobe. No distant metastasis was observed. All the acquired histological pathology results confirmed the absence of residual or recurrent tumor cells after MWA. A transient decrease in serum thyrotropin was observed after MWA ($P < 0.01$) but no difference patient had in the long term. One of these patients developed hypothyroidism and another patient had transient hoarseness. **Conclusions** MWA is a safe and effective treatment for low-risk PTMC. Fibroblastic proliferation and chronic inflammation are the most common pathological changes after MWA of PTMC.

【Keywords】 Papillary thyroid microcarcinoma; Microwave ablation; Thermal ablation; Pathological changes

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210105-01009

甲状腺癌是近年来发病率上升最快的恶性肿瘤之一,其中绝大部分为甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC),即最大直径 ≤ 1 cm的甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)^[1]。外科手术是治疗甲状腺癌的传统方法,但日本、韩国和美国部分医学中心已对部分低危PTMC开展积极观察。研究发现,仅有部分PTMC患者会在观察期间出现病情进展,大部分患者则保持病情稳定^[2-4],这为低危PTMC行热消融治疗提供了基础。微波消融(microwave ablation, MWA)作为最常用的热消融技术之一,已被用于良性甲状腺结节的治疗。因其安全性较高、手术创伤小等优点,MWA治疗PTMC也在国内得到了初步应用。然而,由于此方法存在肿瘤残留及淋巴结转移的风险,该治疗仍有较多争议。本研究组对56例PTMC患者行超声引导下MWA治疗,并对患者进行规律随访和复查,探讨MWA治疗PTMC的有效性、安全性,以及消融术后粗针活检观察术后组织形态学改变。

1 对象和方法

1.1 研究设计 本研究经医院伦理委员会批准(2018LWKY018)。对2017年12月至2020年10月在江苏省中西医结合医院接受MWA治疗的56例PTMC患者消融前、术中及术后随访资料进行分析。按照常规的临床诊治流程,患者术前6个月内至少完成1次甲状腺细针穿刺细胞学检查(fine needle aspiration cytology, FNAC)或粗针穿刺活检(core needle biopsy, CNB)或*BRAF* V600E突变基因检测,诊断为PTC,并且符合低危微小乳头状癌消融的纳排标准。告知患者MWA不是甲状腺癌的一线

治疗方案,并且不能完全避免甲状腺癌的复发,如果复发可能需要接受外科手术。患者自愿接受MWA治疗,均签署知情同意书。MWA术后3或6个月再次复行CNB或FNAC。

1.2 诊断、纳入及排除标准 符合以下任何一条诊断标准,即临床诊断为PTC:①术前经FNAC或CNB诊断为PTC;②分子检测发现*BRAF* V600E突变。

全部符合以下条件的,考虑符合低危微小乳头状癌^[5]:①符合PTC术前诊断标准;②病灶单发,最大直径 ≤ 1.0 cm;③未接触或侵犯甲状腺包膜;④影像学检查(如超声、CT、磁共振成像等)未发现淋巴结转移;⑤无远处(气管、食管、肺部成像等)转移;⑥无颈部照射史;⑦患者拒绝接受外科手术治疗。

排除标准:①活检显示其他类型的癌,如甲状腺髓样癌;②对本研究所使用的药品过敏;③有严重出血倾向或凝血功能异常;④需要在试验期间接受免疫抑制药物治疗;⑤全身感染、高热或白细胞异常;⑥患有严重心脏病、呼吸系统疾病、肝脏疾病或肾功能衰竭的患者;⑦妊娠和哺乳期;⑧患者甲状腺功能异常,尚未得到良好控制者。所有患者在术前至少1周内禁止服用或停用抗血小板或抗凝药物。

1.3 微波消融流程 MWA治疗设备:MWA系统由KY-2000型MWA仪(南京康友医疗科技有限公司)和一次性无菌MWA针组成。微波发射频率2 450 MHz,输出功率25~30 W。微波发生仪通过低损耗同轴电缆与16 G水冷式Thy-ablation微波电线相连接,微波天线发热点距针尖长度3 mm。超声系统为西门子S2000彩色多普勒超声显像仪,探头为18L6,频率6~18 MHz。(1)MWA治疗流程:按预

定方案完成消毒、麻醉及充分液体隔离^[6],超声引导下将消融针插入 PTMC 病灶内,采取多维固定消融方式进行扩大消融,最终消融区完全覆盖病灶及周围正常甲状腺组织 0.5 cm 左右。消融结束后行超声造影,确定消融范围是否满意。术中询问患者症状及发声情况。术后加压冰敷消融部位,观察并记录并发症,半小时后无异常可返回病房。(2) 术后随访:MWA 术后第 1、3、6 个月进行一次精确的超声检查,观察并记录消融区的大小、有无复发和(或)淋巴结转移,所有患者 MWA 术后复查甲状腺功能,对随访超过 3 个月的患者要再次行 FNAC 或 CNB 检查,术后 1 年行 CT 检查,以评估 MWA 治疗 PTMC 的有效性及安全性。

1.4 组织学方法 患者取仰卧位,充分暴露颈部,常规消毒铺巾后,1%利多卡因行皮肤、针道及甲状腺周围局部麻醉,穿刺导针按照预选的穿刺路径刺入皮肤,使之靠近结节或消融灶边缘。推出导针的针芯,将活检穿刺针刺入结节或消融灶内,然后切割套管获取组织样本。CNB 样本经过石蜡包埋后,进行苏木精-伊红染色。弥漫性改变定义为所占面积大于标本总面积的 50%。

1.5 BRAF V600E 突变检测 获得甲状腺细针穿刺样本,用核酸提取试剂盒(厦门爱德生物医药科技股份有限公司)提取基因组 DNA,按照人类 BRAF V600E 突变检测试剂盒(厦门爱德生物医药科技股份有限公司)指令操作^[7]。检验结果的解释:FAM 信号扩增呈“S”形曲线且信号值小于试剂盒给出的临界值,认为是突变阳性;若扩增曲线不呈“S”形曲线或信号值大于等于试剂盒给出的临界值则认为是突变阴性。

1.6 观察指标及评价标准

1.6.1 有效性参数 (1) MWA 后通过 FNAC 或 CNB 病理报告提示是否找到肿瘤细胞残留。(2) 术后通过超声检查对每位患者的肿瘤病程进展进行评估,寻找复发和转移性肿瘤的发展,或淋巴结受累,必要时结合其他需要的影像学检查。(3) 结节体积变化及缩小率:结节体积(volume, V) = $\pi abc/6$ (a、b、c 为超声上结节 3 条互相垂直的最大直径);④分别比较甲状腺结节术前、术后第 1 天与第 1、3、6 个月与术前的体积;体积变化率(volume reduction rate, VRR) = (术后体积 - 术前体积)/术前体积。

1.6.2 安全性参数 记录术后 6 个月内患者甲状腺功能的改变和术后发生的并发症及不良反应的数量及比率,包括术后疼痛、出血、感染、肿胀、声

音嘶哑、饮水呛咳、吞咽困难及其他不良反应,同时记录各类不良反应持续的时间、处理措施和转归。

1.7 统计学处理 本研究采用 SPSS26.0 统计软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示。符合正态性的计量数据组间比较用两组独立样本 t 检验,组内比较用两组配对样本 t 检验,不符合正态性的计量资料组间比较用两组独立样本的非参数检验;组内比较采用两个相关样本的非参数检验。二分类变量采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 有统计学意义,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 基线资料 本研究共纳入了 PTMC 患者 56 例(56 个结节),其中男性 12 例(21.43%),女性 44 例(78.57%)。患者中位年龄为 37.5 (28.00, 46.50) 岁,结节的中位最大直径为 0.53 (0.43, 0.69) cm,中位体积为 0.05 (0.04, 0.12) cm^3 。术前共对 51 例患者行 BRAF V600E 基因检测,其中 50 例存在突变。术前对所有患者行 FNAC,并对其中 13 例 FNAC 诊断结果不确定的患者行 CNB,最终诊断为 PTMC。MWA 采用的中位功率为 30W,消融时间为 78 (55, 122) s,消融总热量为 2 175.00 (1 575.00, 3 420.00) J。中位随访时间为 6 (3, 12) 个月,最长随访期超过 2 年,最短随访期为术后 1 个月。29 例患者在 MWA 术后再次行穿刺检查和分子检测。

2.2 MWA 治疗对 PTMC 的总体疗效 术前 PTMC 中位体积为 0.05 (0.04, 0.12) cm^3 ,术后 1 d 消融灶的中位体积为 1.53 (0.87, 2.25) cm^3 ,较术前增大明显($P = 0.000$),VRR 为 -2 833.56 (-5 240.46, -954.13)%。随访期间,第 1、3、6、12 个月消融灶的中位体积分别为 0.76 (0.47, 0.97) cm^3 、0.27 (0.16, 0.51) cm^3 、0.08 (0.20, 0.17) cm^3 、0.04 (0.00, 0.06) cm^3 (表 1、图 1)。随着观察时间延长,消融灶体积逐渐缩小,术后 6 个月时体积已与术前无显著差异($P = 0.117$),部分患者消融灶最终消失(图 2)。术后第 1、3、6、12 个月消融灶的中位 VRR 分别为 -1 377.79 (-2 241.35, -650.95)%、-404.55 (-907.82, -133.81)%、-36.99 (-148.73, 83.73)%、64.99 (-14.57, 100)%。1 例患者观察超过 2 年,消融灶消失,VRR 为 100%。本研究中,共 7 例(12.50%)结节术后消失,随访满 1 年的 18 例患者中 5 例消融灶消失(27.78%),其中 6 个月后新发生的消融灶消失 1 例,13 例消融灶持续存在。

术后 29 例患者再次对消融灶行 CNB, 1 例患者行 FNAC, 均未发现 PTC 特征性改变。最终, 1 例患者术后 1 年颈部 CT 结果考虑淋巴结转移, 接受全甲状腺切除术和颈部淋巴结清扫, 术后病理示消融灶未见肿瘤病灶, 同侧及峡部见直径 <0.2 cm 的肿瘤病灶, 并且未见淋巴结转移。此外, 另有 1 例患者见对侧甲状腺新增 1 个结节。

2.3 MWA 术后病理改变 对 29 例患者行术后穿刺检查, 其中 28 例行 CNB。18 例术后病理改变发生在术后 3 个月, 10 例术后病理改变发生在术后 6 个月, 另外 1 例 FNAC 术后病理改变发生在术后 3 个月。所有术后 CNB 标本中, 3 例未见甲状腺组织。观察到最常见的病理改变是纤维组织增生和慢性炎症反应 (21/25, 84.00%), 其中有 3 例慢性炎症反应表现为弥漫性。除此之外, 各种组织细胞成分的出现频率由多到少依次是梗死 (14/25, 56.00%)、组织细胞聚集 (5/25, 20.00%)、异物反应 (4/25, 16.00%)、黑色颗粒 (4/25, 16.00%)、肉芽肿 (3/25, 12.00%)、透明变性 (1/25, 4.00%) (图 3, 封 3)。

2.4 MWA 治疗 PTMC 的安全性 随访期间, 所有患者均未行促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 抑制治疗。如表 2 所示, MWA 术后 1 d 时甲状腺功能变化明显, TSH ($P=0.000$)、抗甲状腺球蛋白 (TgAb, $P=0.000$) 较前显著下降, 游离甲

状腺素 (FT_4 , $P=0.000$)、游离三碘甲腺原氨酸 (FT_3 , $P=0.039$)、甲状腺球蛋白 (Tg, $P=0.000$) 均较术前显著上升。Tg ($P=0.025$)、TgAb ($P=0.031$) 在术后 1 个月时仍较术前有显著差异, 术后 3 个月、6 个月时已无明显差异。TSH、 FT_3 、 FT_4 在术后 1 个月、3 个月、6 个月时均与术前无明显差异。

有 5 例术前发现亚临床甲状腺功能减退症 (甲减), 2 例使用左甲状腺素治疗, 术后剂量维持不变, 其余 3 例患者术后甲状腺功能保持正常, 未替代治疗。其余患者中, 有 7 例术后随访中出现 TSH 超过正常上限, 3 例在下次随访时恢复正常, 3 例保持稳定并继续观察, 1 例使用左甲状腺素治疗。另外, 5 例出现 TSH 低于正常范围下限, 术后 1 d 出现的临床甲状腺功能亢进症 (甲亢) 和亚临床甲亢自行恢复, 其余患者继续观察 (表 3)。最终末次随访时, 有 6 例 (6/51, 11.76%) 出现甲状腺功能异常。

在消融术中及术后随访中, 所有患者均未出现术后低血压、吞咽困难、血肿和感染。24 例患者报告颈部疼痛或酸胀, 绝大部分患者的症状可在 1 周内自行缓解, 1 例患者报告局部疼痛持续半个月后消失, 3 例患者局部隐痛间断持续 2~3 个月后消失, 1 例患者持续半年, 疼痛程度均为轻度。1 例患者出现声音嘶哑, 未用药治疗, 术后 3 个月基本恢复。所有患者均可耐受微波消融治疗。随访期间, 所有患者对手术过程及结果表示总体满意。

表 1 消融灶体积变化 [$M(P_{25}, P_{75})$]

随访时间	术前 ($n=56$)	术后 1 d ($n=56$)	术后 1 个月 ($n=50$)	术后 3 个月 ($n=42$)	术后 6 个月 ($n=29$)	术后 12 个月 ($n=18$)
体积 (cm^3)	0.05 (0.04, 0.12)	1.53 (0.87, 2.25) ^b	0.76 (0.47, 0.97) ^b	0.27 (0.16, 0.51) ^b	0.08 (0.17, 0.20)	0.04 (0.00, 0.06) ^a
体积变化率 (%)		-2 833.56 (-5 240.46, -954.13)	-1 377.79 (-2 241.35, -650.95)	-404.55 (-907.82, -133.81)	-36.99 (-148.73, 83.73)	64.99 (-14.57, 100)

注: 与术前相比, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$

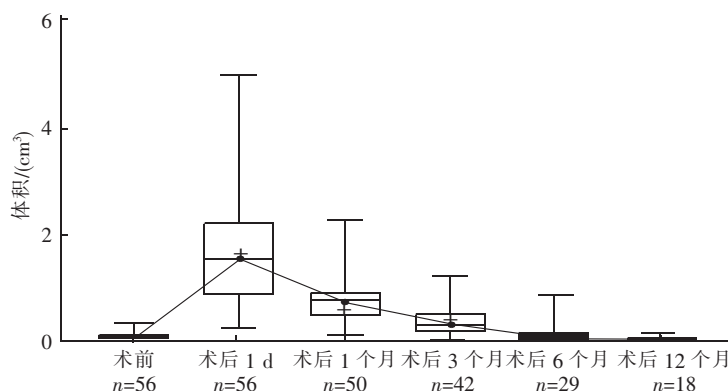
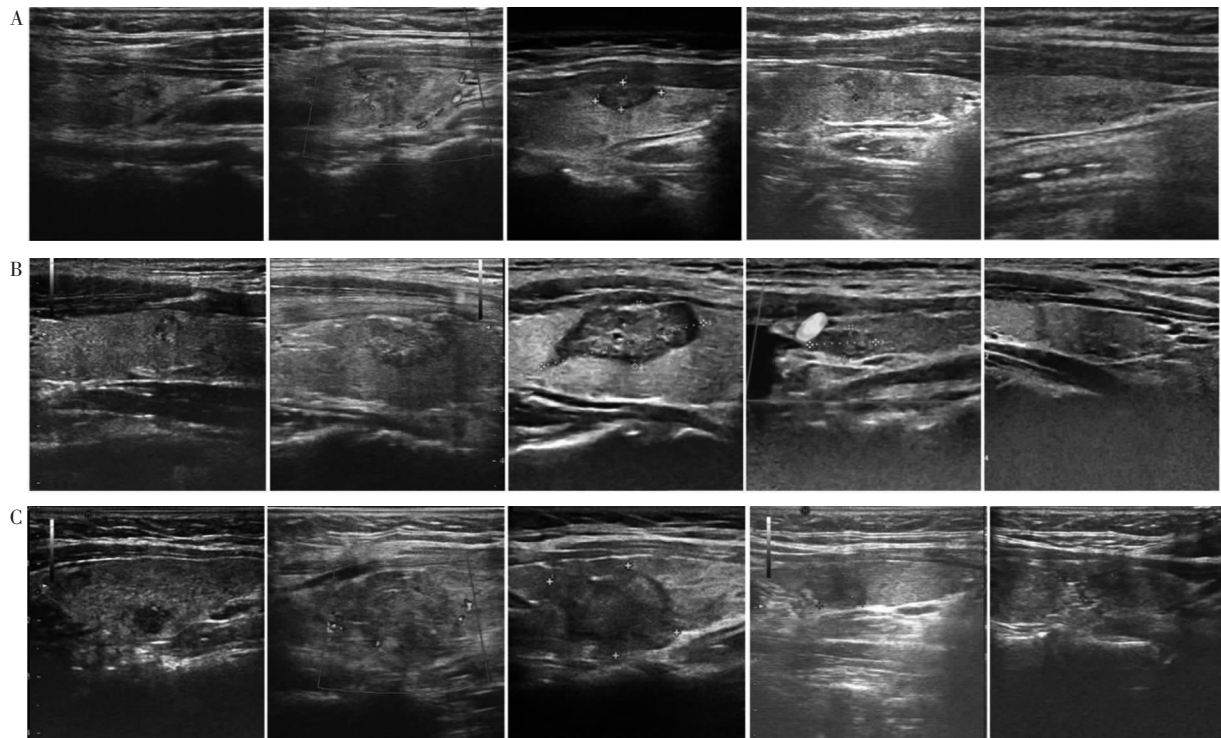


图 1 微波消融术后消融灶的体积的变化



注:A:李某,女,29岁,术后12个月体积缩小率为60%;B:周某,男,31岁,术后12个月消融灶消失;C:吴某,女,17岁,术后12个月体积缩小率为36%

图2 微波消融术后消融灶的超声动态变化

表2 PTMC患者MWA术后甲状腺功能变化 $[M(P_{25}, P_{75})]$

随访时间	TSH(μ IU/ml)	FT ₄ (pmol/L)	FT ₃ (pmol/L)	Tg(μ g/L)	TgAb(IU/ml)
术前	1.72(1.28,3.03)	16.31(14.14,18.01)	4.74(4.42,5.03)	7.30(3.75,14.28)	11.03(10.00,40.64)
术后1d	0.67(0.46,0.97) ^b	21.91(18.82,25.64) ^b	5.15(4.54,5.90) ^b	400.80(192.20,500.00) ^b	10.99(10.00,14.46) ^b
术后1个月	1.94(1.52,2.79)	15.76(14.27,17.79)	4.91(4.46,5.21)	8.11(2.51,11.95) ^a	12.20(10.00,48.84) ^b
术后3个月	2.25(1.59,3.20)	15.17(14.18,17.91)	4.93(4.52,5.16)	7.44(4.02,13.35)	11.99(10.00,35.31)
术后6个月	2.68(1.78,3.76)	16.41(15.43,17.61)	4.88(4.21,5.29)	5.36(2.09,11.34)	12.76(10.00,69.60)

注:与术前相比,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;PTMC:甲状腺微小乳头状癌;MWA:微波消融;TSH:促甲状腺激素;FT₄:游离甲状腺素;FT₃:游离三碘甲状腺原氨酸;Tg:甲状腺球蛋白;TgAb:甲状腺球蛋白抗体

表3 PTMC患者MWA术后甲状腺功能异常的数量及比例 $[n(\%)]$

随访时间	术前	术后1d	术后1个月	术后3个月	术后6个月
随访例数	56	56	47	39	22
亚临床甲减	5(8.92)	2(3.57)	5(10.64)	4(10.26)	2(9.09)
临床甲减	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
亚临床甲亢	0(0.00)	1(1.79)	1(2.13)	1(2.56)	0(0.00)
临床甲亢	0(0.00)	1(1.79)	1(2.13)	0(0.00)	0(0.00)

注:PTMC:甲状腺微小乳头状癌;MWA:微波消融

3 讨论

作为低危PTMC的非传统治疗方法,不立即手术而采用积极监控或热消融治疗已成为该领域的热点。PTMC的积极监控研究已表明,大部分低危PTMC生长速度缓慢,这为热消融治疗提供了合理性^[2-4]。PTMC的热消融治疗与良性甲状腺结节存在诸多差别,包括消融目的、强度、范围、随访方式等。作为良性甲状腺结节热消融最常用的技术,MWA

在PTMC中治疗的研究证据仍偏少。本研究表明,对符合适应证的低危PTMC进行MWA具有良好的疗效和安全性。

目前,关于热消融治疗PTMC的纳入尚无统一标准,对PTMC的诊断通常依靠FNAC和(或)CNB^[8]。我们的前期研究表明,BRAF V600E突变诊断PTC的敏感性为87.69%,特异性为100.00%,阳性预测值为100.00%^[7]。同时,国内外多个研究均支持

BRAF V600E 突变诊断 PTC 的特异性均为 100.00%^[9-10]。因此,在本研究中,将*BRAF* V600E 基因突变作为诊断 PTC 的标准之一。

本研究共纳入了 56 例患者,在术后 3 或 6 个月时再次行 FNAC 或 CNB,均未发现 PTC 特征成分。观察随访时间最长的患者随访超过 2 年,未发现肿瘤残留、复发或转移征象。1 例转为外科手术的患者术后病理证实同侧甲状腺内小于 0.2 cm 的 PTC 病灶,考虑为新发肿瘤,而非肿瘤残留,尽管消融灶未见肿瘤残留,淋巴结未见转移,仍符合肿瘤复发。Li 等^[11]的研究中,肿瘤复发率为 4.35%,复发时间 0.5~3.7 年,淋巴结复发率远高于甲状腺局部复发(3.11% 比 1.24%)。这提示,尽管目前开展 PTMC 进行热消融治疗的指征已经较为严格,但考虑对甲状腺内微小 PTC 或淋巴结转移的早期识别仍存在不足,在严格把握手术适应证的同时应注意密切随访和观察,一旦出现可疑征象,应与患者加强沟通,必要时转为手术治疗。

与良性结节不同,PTMC 在消融术后消融灶体积短时间内激增,此后快速缩小,随后缓慢缩小甚至消失,这可能与扩大消融有关。本研究中,术后 6 个月时消融灶基本恢复至术前大小,与既往同类型结果相似^[12]。Yue 等^[13]的研究中,MWA 术后 1 个月 VRR 为(26.8±48.6)%,术后 6 个月 VRR 高达(86.8±13.1)%,优于本中心的研究结果。虽然采用相同型号的消融仪器,但两中心的术前结节体积、消融功率、消融时间不同,VRR 的差异可能与单位体积的能量密切相关。本研究中,共 25 例患者随访超过 6 个月,消融灶最快能在 6 个月内消失。一项来自韩国的研究发现,术前直径<5 mm 的结节较直径≥5 mm 的结节更容易消失^[14]。本研究中,最大直径<5 mm 的患者中有 42.86% 在消融术后消失,而≥5 mm 者中仅 18.18%。由此可见,术前 PTMC 的大小可能是影响消融灶消失的因素之一。

目前,关于 PTMC 消融术后的病理改变相关研究较少。Ha 等^[15]研究显示,良性结节 MWA 术后最常出现的病理表现是透明变性。本研究发现,PTMC 消融后更常见的病理改变是纤维组织增生,透明变性则少见,这可能与甲状腺乳头状癌具有诱导胶原纤维增生的潜能有关。慢性炎性反应是良性结节和 PTMC 消融术后都普遍出现的变化。

热消融可能引起多种并发症,常见的并发症包括颈部皮下血肿、发热、严重的疼痛、声音改变、皮肤灼伤、水肿和甲状腺功能减退,严重者可能出现永久性声带麻痹、臂丛神经损伤、结节破裂等。激光、射

频消融及 MWA 的并发症发生率都较低^[16]。与手术治疗相比,MWA 术后各类并发症明显减少,并且住院和手术时间更短^[17]。本研究显示,患者对 MWA 的耐受性好,术后最常见的并发症是疼痛,通常无须治疗,1 周内症状消失。MWA 术后 1 d 可观察到患者 TSH 明显下降,FT₄、FT₃、Tg、TgAb 明显升高,这与消融破坏甲状腺组织,甲状腺素及甲状腺球蛋白释放入血有关。大多数患者甲状腺功能能够在术后 1 个月内恢复正常。但值得注意的是,本研究中有 11.76% 术前甲状腺功能正常的患者在末次随访时出现 TSH 异常,一方面可能是由于部分患者随访时间较短,另一方面也可能与术前含碘造影剂的使用有关。既往已有研究表明,含碘造影剂会增加甲状腺功能异常的风险^[18]。

综上,超声引导下 MWA 治疗低危 PTMC 疗效良好,安全性较高,有可能成为低危 PTMC 的一线治疗方法之一。MWA 后最常见的病理改变是纤维组织增生,病理变化对消融灶体积的影响值得进一步探索。本研究的随访时间较短,样本量较小,且术后肿瘤评估方法及对患者的随访有待进一步完善。术后消融灶 CNB 及颈部 CT 的必要性有待商榷。本研究对 MWA 治疗低危 PTMC 中的焦点问题的探索尚浅,仍需要前瞻性、多中心、长时间、大样本的对照研究对此进行深入探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002[J]. JAMA, 2006, 295(18): 2164. DOI: 10.1001/jama.295.18.2164-2167.
- [2] Kakudo K. How to handle borderline/precursor thyroid tumors in management of patients with thyroid nodules[J]. Gland Surg, 2018, 7(Suppl 1): S8-S18. DOI: 10.21037/gs.2017.08.02.
- [3] Oh HS, Ha J, Kim HI, et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a multi-center cohort study in Korea [J]. Thyroid, 2018, 28(12): 1587-1594. DOI: 10.1089/thy.2018.0263.
- [4] Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 143(10): 1015-1020. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.1442.
- [5] Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Association of Endocrine Surgeons: core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer[J]. Endocr J, 2020, 67(7): 669-717. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0025.
- [6] 陈荣, 徐书杭, 许洋, 等. 经皮微波消融治疗良性无功能甲状腺结节疗效和超声形态分析[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39(5): 294-297, 301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.002.

- [7] Li XJ, Mao XD, Chen GF, et al. High BRAFV600E mutation frequency in Chinese patients with papillary thyroid carcinoma increases diagnostic efficacy in cytologically indeterminate thyroid nodules[J]. *Medicine*(Baltimore), 2019, 98(28): e16343. DOI: 10.1097/MD.00000000000016343.
- [8] Teng D, Sui G, Liu C, et al. Long-term efficacy of ultrasound-guided low power microwave ablation for the treatment of primary papillary thyroid microcarcinoma: a 3-year follow-up study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(4): 771-779. DOI: 10.1007/s00432-018-2607-7.
- [9] Jinih M, Foley N, Osho O, et al. BRAFV600E mutation as a predictor of thyroid malignancy in indeterminate nodules: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(7): 1219-1227. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.11.003.
- [10] Zhang YZ, Xu T, Cui D, et al. Value of TIRADS, BSRTC and FNA-BRAF V600E mutation analysis in differentiating high-risk thyroid nodules[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16927. DOI: 10.1038/srep16927.
- [11] Li J, Liu Y, Liu J, et al. A comparative study of short-term efficacy and safety for thyroid micropapillary carcinoma patients after microwave ablation or surgery[J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1): 640-646. DOI: 10.1080/02656736.2019.1626492.
- [12] Teng DK, Li HQ, Sui GQ, et al. Preliminary report of microwave ablation for the primary papillary thyroid microcarcinoma: a large-cohort of 185 patients feasibility study[J]. *Endocrine*, 2019, 64(1): 109-117. DOI: 10.1007/s12020-019-01868-2.
- [13] Yue WW, Qi L, Wang DD, et al. US-guided microwave ablation of low-risk papillary thyroid microcarcinoma: longer-term results of a prospective study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6): dgaa128. DOI: 10.1210/clinem/dgaa128.
- [14] Cho SJ, Baek SM, Lim HK, et al. Long-term follow-up results of ultrasound-guided radiofrequency ablation for low-risk papillary thyroid microcarcinoma: more than 5-year follow-up for 84 tumors[J]. *Thyroid*, 2020, 30(12): 1745-1751. DOI: 10.1089/thy.2020.0106.
- [15] Ha SM, Shin JY, Baek JH, et al. Does radiofrequency ablation induce neoplastic changes in benign thyroid nodules: a preliminary study[J]. *Endocrinol Metab* (Seoul), 2019, 34(2): 169-178. DOI: 10.3803/EnM.2019.34.2.169.
- [16] Chen J, Cao J, Qiu F, et al. The efficacy and the safety of ultrasound-guided ablation therapy for treating papillary thyroid microcarcinoma[J]. *J Cancer*, 2019, 10(21): 5272-5282. DOI: 10.7150/jca.36289.
- [17] Li J, Liu Y, Liu J, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation versus surgery for papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 34(5): 653-659. DOI: 10.1080/02656736.2018.1453092.
- [18] Kornelius E, Chiou JY, Yang YS, et al. Iodinated contrast media increased the risk of thyroid dysfunction: a 6-year retrospective cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(9): 3372-3379. DOI: 10.1210/JC.2015-2329.

(收稿日期: 2021-01-05)

(本文编辑: 刘欣)

(上接第 167 页)

- [6] Mayer OJ, Seidlerová J, Bruthans J, et al. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein is associated with mortality risk in patients with chronic stable vascular disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(1): 162-168. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.027.
- [7] Mayer O Jr, Seidlerová J, Wohlfahrt P, et al. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein is associated with increased aortic stiffness in a general population[J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(7): 418-423. DOI: 10.1038/jhh.2015.55.
- [8] Mayer OJ, Bruthans J, Seidlerová J, et al. The coincidence of low vitamin K status and high expression of growth differentiation factor 15 may indicate increased mortality risk in stable coronary heart disease patients[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(2): 540-551. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.09.015.
- [9] Evenepoel P, Claes K, Meijers B, et al. Poor vitamin K status is associated with low bone mineral density and increased fracture risk in end-stage renal disease[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(2): 262-269. DOI: 10.1002/jbmr.3608.
- [10] Price PA, Urist MR, Otawara Y. Matrix Gla protein, a new gamma-carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bone[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1983, 117(3): 765-771. DOI: 10.1016/0006-291x(83)91663-7.
- [11] Luo G, Ducey P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein[J]. *Nature*, 1997, 386(6620): 78-81. DOI: 10.1038/386078a0.
- [12] Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Magdeleyns E, et al. The effect of menaquinone-7 supplementation on circulating species of matrix Gla protein[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(2): 397-402. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.019.
- [13] Zhang Y, Zhao L, Wang N, et al. Unexpected role of matrix Gla protein in osteoclasts: Inhibiting osteoclast differentiation and bone resorption[J]. *Mol Cell Biol*, 2019, 39(12): e00012-e00019. DOI: 10.1128/MCB.00012-19.
- [14] 赖晓阳, 方向南, 陈雪英, 等. 四种骨质疏松治疗药物对原代 SD 大鼠成骨细胞 MGP 表达的[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(12): 956-961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.12.003.
- [15] 陈雪英, 姜醒华, 赖晓阳, 等. 雌二醇对去卵巢大鼠基质 GLA 蛋白表达的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(11): 833-838. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2012.11.008.
- [16] Vilovic M, Dogas Z, Ticinovic KT, et al. Bone metabolism parameters and inactive matrix Gla protein in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2020, 43(3): zsz243. DOI: 10.1093/sleep/zsz243.
- [17] Tsukamoto K, Orimo H, Hosoi T, et al. Association of bone mineral density with polymorphism of the human matrix Gla protein locus in elderly women[J]. *J Bone Miner Metab*, 2000, 18(1): 27-30. DOI: 10.1007/s007740050006.
- [18] 周广文, 向楠, 沈霖, 等. 血清基质 Gla 蛋白与绝经后骨质疏松症的相关性[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, 8(4): 294-299. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2015.04.002.
- [19] Moore A E, Kim E, Dulnoan D, et al. Serum vitamin K(1) (phylloquinone) is associated with fracture risk and hip strength in post-menopausal osteoporosis: A cross-sectional study[J]. *Bone*, 2020, 141: 115630. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115630.

(收稿日期: 2020-06-15)

(本文编辑: 刘欣)